Untersuchungen über die lokale Verträglichkeit des Antibiotikums REVERIN am Auge und über seinen Eintritt in das Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion

Yueh Chwen Tsai

1962

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider

Untersuchungen über die lokale Verträglichkeit des Antibiotikums REVERIN am Auge und über seinen Eintritt in das Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Yueh Chwen Tsai
aus Macao

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.Doz. Dr. H.J. KÜCHLE
Correferent:	Professor Dr. W. ROHRSCHNEIDER
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1962

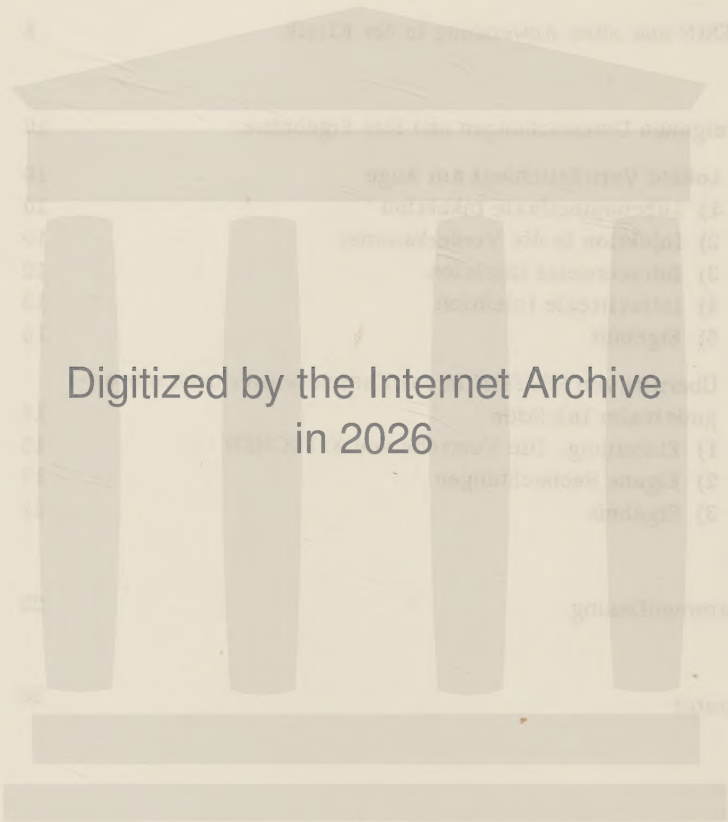
R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINER LIEBEN FAMILIE

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	7
II.	REVERIN und seine Anwendung in der Klinik	8
III.	Die eigenen Untersuchungen und ihre Ergebnisse	10
	A. Lokale Verträglichkeit am Auge	10
	1) Lubconjunctivale Inkektion	10
	2) Injektion in die Vorderkammer	10
	3) Intracorneale Injektion	12
	4) Intravitreale Injektion	13
	5) Ergebnis	15
	B. Übertritt von REVERIN in das Kammerwasser nach subconjunktivaler Injektion	15
	1) Einleitung. Die Versuche von KITSCHEN	15
	2) Eigene Beobachtungen	17
	3) Ergebnis	21
IV.	Zusammenfassung	22
V.	Literatur	23



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0036

I. EINLEITUNG

Für die Behandlung intraokularer Infektionen mit Antibioticis sind das breite Wirkungsspektrum, gute Schrankengängigkeit und lokale Verträglichkeit die Voraussetzung. Diese Bedingungen waren bei den älteren Abkömmlingen der Tetracyclinreihe nur unvollkommen erfüllt. Die mit diesen älteren Tetracyclinen gegebenen Möglichkeiten - auch in der Augenheilkunde - wie sie 1954, also noch vor der Entwicklung des REVERINs (Farbwerke HOECHST 1958) bestanden, sind von WALTER und HALLERMANN in HEILMEYERS Antibiotika-Fibel (1954) übersichtlich zusammengefasst. Durch die Entdeckung dieses neuen Tetracyclinabkömmlings REVERIN haben sich für die Chemotherapie besonders auch in der Augenheilkunde ganz neue Aspekte ergeben. Im Folgenden sollte auf Anregung von Herrn Priv.Doz. Dr. H.J.KÜCHLE die Frage untersucht werden:

1) Ob REVERIN nach verschiedener Applikation (subconjunctival, intracorneal, intravitreal und nach Vorderkammerspülung) am Auge lokal vertragen werden könnte und welche Applikationsweise am geeignetsten erscheint.

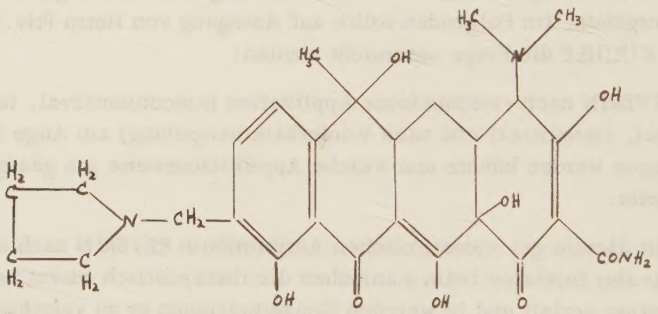
2) Ob mit diesem gut wasserlöslichen Antibiotikum REVERIN nach subconjunctivaler Injektion beim Kaninchen die therapeutisch wirksame Konzentration erzielt und in welchen Konzentrationen es zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Applikation im Kammerwasser und Serum nachzuweisen ist.

3) Wie lange eine therapeutisch wirksame Konzentration des REVERINs im Kammerwasser aufrecht erhalten werden kann.

Herrn Priv.Doz. Dr. H.J.KÜCHLE danke ich sehr herzlich für die Übernahme des Referates und die freundliche Unterstützung, die er der Arbeit zuteil werden liess.

II. REVERIN
UND SEINE ANWENDUNG IN DER KLINIK

REVERIN, Pyrrolidino-methyl-tetracyclin ($C_{27}H_{33}O_8N_3$) wurde 1958 in HOECHST entwickelt und ist eine hellgelbe Substanz, die in feinen Nadeln kristallisiert. Das Molekulargewicht ist 527,3, der Schmelzpunkt liegt bei etwa 162^{o} - 165^{o}. Seine Wasserlöslichkeit beträgt mit 1250 mg/ml Wasser das 2500-fache des Tetracyclins, das 10-fache des Tetracyclin-hydrochlorids. Die Stabilität der wässrigen Lösung beträgt mehrere Stunden (Siedel und Söder 1958). Es ist ein Abkömmling der Tetracycline und hat folgende chemische Konstitution:



REVERIN = Pyrrolidino-methyl-tetracyclin

ABBILDUNG 1

Nach vergleichenden Untersuchungen von REVERIN mit Tetracyclinhydrochlorid ergaben sich ein gleiches biologisches Wirkungsspektrum und etwa gleiche Wirkungsstärke (FUSSGÄNGER 1958, DIMMLING u.a. 1959).

Die intravenöse Applikation ergibt eine brauchbare Blutkonzentration, dass empfindlichere grampositive Kokken beeinflusst werden können (DIMMLING und HÜNER 1958).

REVERIN wird durch die Niere ausgeschieden. Schon in den ersten Stunden nach der i.v. Injektion ist die Urin-Konzentration 10 bis 50 mal höher als der Serumwert. REVERIN kann ebenfalls im Liquor, Pleura- und Peritonealexsudat und in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen werden (STRAUCH und KOCH 1958).

HERGOTT und THER (1958) fanden in der Toxizität von REVERIN im Vergleich mit Tetracyclin keinen Unterschied. Kumulation konnte auch bei hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum im Tierversuch nicht festgestellt werden. Kreislaufeffekte werden nicht ausgelöst.
Die lokale Verträglichkeit ist wesentlich besser als bei Tetracyclin. Nach Prüfung der lokalen Verträglichkeit an Tieren ergab sich für REVERIN, dass an der subcutanen Injektionsstelle nichts auf eine Gewebsschädigung hindeutet. Bei intracutaner Applikation in die Bauchhaut bleibt bei REVERIN selbst die Oberhaut intakt, während die Injektion von Tetracyclin-hycrochlorid einen nekrotischen Herd hinterlässt. Die klinischen Erfahrungen mit REVERIN zeigten an der intramuskulären und intravenösen Injektionsstelle nie Thrombosen oder schwere Venenreizungen. Es wurde auch in die Pleurahöhle installiert und intraartikulär appliziert, ohne lokale Reizerscheinungen auszulösen (WEGMANN und BELSER 1959, ALBRECHT 1958, STRAUCH und KOCH 1958, VÖGTLIN und FLURY 1950, SCHÜTTEMEYER und REIFF 1959). Da das Antibiotikum auch parenteral ohne Gefahr einer Gewebsschädigung appliziert werden kann, entspricht es den Anforderungen, die heute an eine chemotherapeutisch wirksame Substanz gestellt werden.

Um festzustellen, ob REVERIN auch in der Augenheilkunde, z.B. bei der Therapie intraokularer Infektionen, einen Fortschritt bedeuten könnte, haben KÜCHLE und DIMMLING (1960) erste orientierende Beobachtungen an Patienten mit schweren intraokularen Infektionen angestellt.
Durch diese Versuche ergab sich die Frage nach der lokalen Verträglichkeit von REVERIN am Auge und ob sich mit diesem neuen Antibiotikum eine therapeutisch wirksame Konzentration am Auge erzielen lässt, wovon die vorliegende Arbeit handelt.

III. DIE EIGENEN UNTERSUCHUNGEN UND IHRE ERGEBNISSE

A. LOKALE VERTRÄGLICHKEIT AM AUGE

Um die lokale Verträglichkeit von REVERIN am Auge zu prüfen, wurde in reizfreie Kaninchenaugen jeweils 0,1 - 0,2 ml einer Injektionslösung, enthaltend 2,5 - 5,0 mg REVERIN, injiziert, und zwar intracorneal und in die Vorderkammer.

Die lokale Verträglichkeit bei subconjunctivaler Injektion wurde bei den Versuchen über den Übertritt von REVERIN in das Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion geprüft. Dabei wurden 0,4 ml der REVERIN-Lösung subconjunctival injiziert. Die Injektionslösung wurde nach Vorschrift wie zur i.m. Injektion in der Ampulle zu 50 mg (HOECHST) in 2 ml Aqua bidest. aufgelöst. Die klinischen Beobachtungen wurden an den folgenden Tagen durchgeführt. Für die histologischen Untersuchungen wurden drei Wochen nach der Injektion die Bulbi enukleiert und in 4 %ige Formalinlösung gelegt. Die Injektionsstellen wurden mit chinesischer Tusche markiert, damit sie im histologischen Präparat wiedergefunden werden konnten. Die histologischen Untersuchungen wurden freundlicherweise von Herrn Dr. E. LANDOLT, Winterthur, durchgeführt.

1) Subconjunctivale Injektion:

Die Verträglichkeit bei subconjunctivaler Injektion von REVERIN wurde zusammen mit der Untersuchung über den Eintritt des Antibiotikums in das Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion (wie später beschrieben) geprüft, wobei 8 Kaninchen je 0,4 ml der REVERIN-Lösung (entsprechend 10 mg REVERIN) unter die Bindehaut beider Augen injiziert wurde.

a) Klinische Beobachtungen:

Am ersten und zweiten Tag nach der Injektion zeigte sich nur ein geringer Reizzustand.

Drei Tage nach der Injektion waren alle Augen wieder reizfrei. Auch nach achtmaliger Injektion zeigten sich an den vorderen Augenabschnitten keine auffälligen Veränderungen.

Die REVERIN-Lösung wurde an allen Augen gut vertragen.

b) Auf die histologische Untersuchung wurde wegen des geringen klinischen Befundes verzichtet.

2) Injektion in die Vorderkammer (Vorderkammer-Spülung):

Entnahme von 0,2 ml Kammerwasser, Auffüllung bis zu normalem Druck

mit REVERIN-Injektionslösung.

a) Klinische Beobachtungen an 4 Kaninchen:

(z.B. heisst 171 L/VK: Kaninchen Nr.171, linkes Auge, Injektion in die Vorderkammer)

Ein Tag nach der Injektion:

171 L/VK: Starker Reizzustand. Hornhaut grau-weiss getrübt, staphylomartig gewölbt, grau-gelbes Hypopyon in der unteren Hälfte.

170 L/VK: Starker Reizzustand, zarte Hornhaut-Trübung, temporal, Iris-Hyperämie.

157 R/VK: Stark gereizt, grau-weisse Hornhaut-Trübung in der oberen Hälfte, starke Iris-Hyperämie.

OR/VK: Stark gereizt, ringförmige Hornhaut-Trübung im ganzen Umfang, starke Iris-Hyperämie.

Zwei Tage nach der Injektion:

171 L/VK: Staphylom, dichte Trübung, Infektion!

170 L/VK: Wieder reizfrei, nur noch ganz zarte Hornhaut-Trübung, temporal, und geringe Iris-Hyperämie.

157 R/VK: Noch stark gereizt, dichte grau-blaue Hornhaut-Trübung der oberen Hälfte. Druck weich, beginnende Phthisis? Iris ist nicht genau zu beurteilen.

OR/VK: Noch mässig gereizt, zarte, ringförmige Hornhaut-Trübung, starke Iris-Hyperämie.

Eine Woche nach der Injektion:

171 L/VK: Dichte Hornhaut-Trübung und Staphylom, unten Hyoppyon.

170 L/VK: Reizfrei, unauffällig.

157 R/VK: Reizfrei, zarte Hornhaut-Trübung, Druck T-1, Bulbus klein, angeborener Mikrophthalmus.

OR/VK: Reizfrei, zarte Hornhaut-Trübung oben.

Zwei Wochen nach der Injektion:

171 L/VK: Zunehmender Phthisis-Zustand, noch Injektion.

170 L/VK: Reizfrei, vorderer Abschnitt unauffällig.

157 R/VK: Reizfrei, zarte Stichkanal-Trübung, Mikrophthalmus, angeborenes Colobom.

OR/VK: Reizfrei, oben ganz zarte Hornhaut-Trübung und etwas vorgeschobenes Pigment.

Drei Wochen nach der Injektion:

171 L/VK Phthisis, noch Injektion.

170 L/VK Reizfrei, Vorderabschnitt unauffällig. Augenhintergrund gut einzusehen.

157 R/VK Mikrophthalmus angeboren. Iris reizfrei. Fundus nicht gut einzusehen.

OR/VK Reizfrei, mässig dichte Hornhaut-Trübung oben. Vorderer Abschnitt reizfrei, guter Fundus-Einblick.

b) Histologischer Befund:

170 L/VK:

Makroskopisch und Mikroskopisch: keine pathologischen Veränderungen.

OR/VK:

Makroskopisch: Bei 12 Uhr bei der Injektionsstelle ist die Iris an der Basis aufgehellt.

Mikroskopisch: Die markoskopisch beschriebene Veränderung entspricht einer umschriebenen vorderen Synechie, wobei sich zellreiches Bindegewebe zwischen Irisvorderblatt und Hornhautendothel gelagert hat. Zum Teil liegt dieses Bindegewebe frei auf der Irisvorderfläche, ohne dass eine Synechie zustande kommt. Deszemetnarbe und subconjunktive Infiltration beweisen die Einstichstelle.

3) Intracorneale Injektion:

0,1 - 0,2 ml (maximal 5 mg) der REVERIN-Injektionslösung wurden in die linken Augen von 4 Kaninchen injiziert.

a) Klinische Beobachtungen:

Ein Tag nach der Injektion:

159 L/HH: Stark gereizt, Injektionsgebiet der Hornhaut, gelbliche Umgebung grau infiltriert.

158 L/HH: Stark gereizt, Cornea im Injektionsgebiet gelblich verfärbt, Umgebung leicht infiltriert, deutliche Iritis.

157 L/HH: Wie 158 L/HH:

OL/HH: Wie 158 L/HH:

Zwei Tage nach der Injektion:

159 L/HH: Noch stark gereizt, glebliche Trübung im Injektionsgebiet, mit ausgedehnter blau-grauer Trübung der Umgebung, beginnendes Staphylom? mässige Iris-Hyperämie.

158 L/HH: Noch mittelstark gereizt, grau-blaue Trübung des Injektionsgebietes, mässige Iris-Hyperämie.

157 L/HH: Stark gereizt, grau-gelbe Trübung im Injektionsgebiet und seiner weiteren Umgebung. Zentral-Hornhaut-Staphylom mit grosser blasiger Epithelabhebung. Mässige Iris-Hyperämie.

OL/HH: Fast reizfrei, zarte, graue Trübung im Injektionsgebiet, geringe Iris-Hyperämie.

Eine Woche nach der Injektion:

159 L/HH: Reizfrei, ausgedehntere milchige, zarte Hornhaut-Trübung der oberen Hälfte.

158 L/HH: Reizfrei, ganz zarte Hornhaut-Trübung im oberen Drittel.
157 L/HH: Reizfrei, mässig dichte Hornhaut-Trübung der temporalen Hälfte.
OL/HH: Reizfrei, nur noch Hornhaut-Trübung im Injektionsgebiet.
Zwei Wochen nach der Injektion:
159 L/HH: Mässig dichte Hornhaut-Trübung in der oberen Hälfte, sonst unauffällig.
158 L/HH: Reizfrei, Hornhaut klar.
157 L/HH: Zarte Hornhaut-Trübung im temporal-oberen Sektor, sonst unauffällig.
OL/HH: Reizfrei, nur noch ganz zarte Hornhaut-Trübung am Limbus bei 12 Uhr.
Drei Wochen nach der Injektion:
159 L/HH: Mässig dichte Hornhaut-Trübung im temporal-oberen Sektor von 12 - 3 Uhr. Reizfrei, vorderer Abschnitt sonst unauffällig, Fundus o.B.
158 L/HH: Hornhaut völlig klar. Auge reizfrei und unauffällig.
157 L/HH: Mässig dichte Hornhaut-Trübung, temporal oben. Reizfrei, vorderer Abschnitt sonst unauffällig, Fundus-Einblick gut. Fundus o.B.
OL/HH: Nur noch ganz zarte Hornhaut-Trübung oben (alt), sonst vorderer Abschnitt unauffällig. Reizfrei, guter Fundus-Einblick.

b) Histologischer Befund:
158 L/HH:
Makroskopisch: Keine Tuschmarke, leichte Trübung der Hornhaut bei 12 Uhr.
Mikroskopisch: Eindeutige Veränderungen sind nicht nachweisbar.
159 L/HH:
Makroskopisch: Die Hornhaut zeigt bei 12 Uhr eine umschriebene Trübung. Am Limbus bei 1/2 12 und 1/2 1 Uhr je eine Tuschmarke.
Mikroskopisch: Im Trübungsgebiet ist die Hornhaut verdünnt. Die Lamellen sind in der vorderen Hälfte verdünnt. Ausgedehnte Infiltrate mit Gelapptkernigen, vor allem in der Grenzzone zur unveränderten Hornhaut in der Tiefe. Die Bowman'sche Membran fehlt. Alte Hornhautnarben.

4) Injektion in den Glaskörper:
Intravitreale Injektion der REVERIN-Injektionslösung 0,1 - 0,2 ml nach Entnahme von 0,2 ml Kammerwasser.

a) Klinische Beobachtungen:

Ein Tag nach der Injektion:

158 Re/GK: Mässig gereizt, geringe Iris-Hyperämie, im Glaskörper unten grau-gelb, dichte, homogene Trübung, die 2/3 des Glaskörperraumes einnimmt.

159 Re/GK: Wie 1958 Re.

170 Re/GK: Gleiches Bild wie bei 158 Re. Glaskörper völlig zu. Ausserdem Hornhaut-Trübung.

171 Re/GK: Wie 170 Re.

Zwei Tage nach der Injektion:

158 Re/GK: Fast reizfrei, geringe Iris-Hyperämie, nur mässige grau-gelbe Glaskörper-Trübung, temporal. Druck weich.

159 Re/GK: Reizfrei, auffällige Mydriasis, nur angedeutete Pupillen-Reaktion. Pseudogliom, Druck unauffällig.

170 Re/GK: noch mässig gereizt, etwas Iris-Hyperämie, Pseudogliom.

171 Re/GK: Wieder reizfrei, dichte Glaskörper-Trübung, Pseudogliom.

Eine Woche nach der Injektion:

158 Re/GK: Reizfrei, Druck T-1, graue Glaskörper-Trübung in der Tiefe.

159 Re/GK: Reizfrei, Druck normal, isolierte graue Glaskörper-Trübung, nasal.

170 Re/GK: Reizfrei, grau-gelber Reflex auf dem Glaskörper, Druck T-1.

171 Re/GK: Reizfrei, Druck unauffällig, grau-gelber Reflex auf dem Glaskörper.

Zwei Wochen nach der Injektion:

158 Re/GK: Reizfrei, bis auf weisse Trübung im Glaskörper, unauffällig.

159 Re/GK: Reizfrei, nur mässig dichte Glaskörpertrübung.

170 Re/GK: Vorderer Abschnitt unauffällig, dichte grau-gelbe Glaskörper-Trübung.

171 Re/GK: Dichte grau-weisse Glaskörper-Trübung.

Drei Wochen nach der Injektion:

178 Re/GK: Auge reizfrei, vorderer Abschnitt unauffällig, grau-weisse Trübung im Glaskörper, kein klarer Fundus-Befund, aber rotes Licht.

159 Re/GK: Reizfrei, T_n, vorderer Abschnitt unauffällig, nur mässige Glaskörper-Trübung, die noch guten Einblick in den Augenhintergrund gewährt.

170 Re/GK: Reizfrei, vorderer Abschnitt unauffällig, T-2, dichte grau-weisse Glaskörper-Schwarte.
171 Re/GK: Reizfrei, vorderer Abschnitt unauffällig, T-1, grau-weisse Schwarte der Glaskörper. Fundus-Einblick, oben mässig gut.

Histologischer Befund:

158 Re/GK:

Makroskopisch: Die Netzhaut ist total abgelöst und liegt unmittelbar hinter der Linse.

Mikroskopisch: Die total abgelöste Netzhaut zeigt keine schweren entzündlichen Veränderungen. An umschriebener Stelle stösst man auf eine, von frischen Blutungen durchsetzte, Netzhautnarbe, in der mehrkernige Riesenzellen zu finden sind. Diese Netzhautnarbe dürfte bei angelegter Netzhaut in der Mitte zwischen Äquator und Papille gelegen haben.
Zwischen Aderhaut und abgelöster Netzhaut eosinophiles, kaum Zellen enthaltendes Exsudat. Aderhaut unauffällig. Eosinophiles Exsudat in der Vorderkammer. Subcapsuläre Vermehrung des Linsenepithels.

159 Re/GK:

Makroskopisch: Anliegende Netzhaut, klarer Glaskörper.

Mikroskopisch: Zwischen Äquator und Papille eine umschriebene atrophische Aderhaut-Netzhaut-Narbe. Glaskörper unauffällig.

170 Re/GK:

Makroskopisch: Totale Netzhautablösung. Netzhaut unmittelbar hinter der Linse gelegen.

Mikroskopisch: Ein Teil der Netzhaut ist der Verarbeitung verloren gegangen. Die Netzhaut ist total abgelöst und atrophisch verdünnt. Sie zeigt fehlende Normalstruktur und ausgedehnte Gliosierung. Aderhaut intakt.

171 Re/GK:

Makroskopisch: Auf der Netzhaut zeigt sich eine Glaskörperschliere.

Mikroskopisch: Zwischen Äquator und Papille entstand eine produktive Netzhaut-Aderhaut-Narbe, von der Bindegewebsausläufer in den Glaskörper hineinziehen.

5) Ergebnis:

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass REVERIN am Auge nach subconjuctivaler Injektion am besten vertragen wird. Es zeigen sich nur geringe und flüchtige Reizerscheinungen die keinerlei Folgen hinterlassen.
Vorderkammer-Spülung führt zu einem stärkeren iritischen Reizzustand,

der jedoch nach wenigen Tagen auch wieder folgenlos zurückgebildet wird. Diese Applikationsweise ist deshalb nur bedingt anwendbar.
Nach intracornealer Injektion bilden sich im Injektionsgebiet einige umschriebene gelbliche Verfärbungen, die teils zarte Trübungen hinterlassen, teils sich wieder völlig zurückbilden. Deshalb ist die Anwendung nicht unbedenklich.
Injektion in den Glaskörper ist wegen der Gefahr der Glaskörpertrübung und Netzhautablösung gefährlich.

B. ÜBERTRITT VON REVERIN IN DAS KAMMERWASSER NACH SUBCONJUNCTIVALER INJEKTION

1) Einleitung. Die Versuche von KITSCHEN

KITSCHEN hat in ihrer Dissertation (im Druck die REVERIN-Konzentration im Kammerwasser untersucht, wie sie sich nach i.v. Injektion einstellt. Abschliessend versuchte sie noch orientierend, REVERIN nach subconjunctivaler Injektion im Kammerwasser zu bestimmen. Die Ergebnisse von KITSCHEN sind in den folgenden Tabellen 1 und 2 zusammengefasst:

TABELLE 1: REVERIN-Konzentration im Kammerwasser der gesunden Kaninchen-Augen nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN

Zeitpunkt der K. W. -Abnahme nach Injektion in Minuten	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'
	3,39	6,30	1,58	2,04	2,01	4,40	3,97
Konzentration	14,76	9,66	5,44	9,06	2,18	2,59	2,49
in γ/ml	5,22	2,96	4,16	9,12	8,64	0,65	0,69
	1,26	4,14					

TABELLE 2: REVERIN-Konzentration im Blutserum von Kaninchen nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN

Zeitpunkt der Blut-Abnahme nach Injektion in Minuten	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'
	6,24	5,96	2,17	2,15	2,85	2,09	1,24
Konzentration	6,98	1,97	4,94	1,55	3,03	2,60	2,45
in γ/ml	5,49	2,53	1,86	2,70	2,91	1,76	1,23
	3,86	3,29					

Diese orientierenden Versuche zeigen, dass durch subconjunctivale Injektion von REVERIN eine höhere Wirkstoffkonzentration erzielt werden kann, als durch intravenöse Applikation. Es schien nun von Interesse nachzuprüfen, ob dieser Befund auch bei einem grösseren Versuchsgut erhoben werden kann. Das von KITSCHEN gewählte methodische Verfahren erwies sich als brauchbar und wurde deshalb auch bei den eigenen Versuchen über den Eintritt von REVERIN in das Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion beibehalten.

2) Eigene Beobachtungen

Die Versuche wurden an acht Kaninchen (mit 16 gesunden Augen) durchgeführt. Bei der subconjunctivalen Injektion des REVERINs wurden unter die Bindehaut der rechten und linken Augen je 0,4 ml der oben beschriebenen Injektionslösung injiziert (entsprechend 10 mg REVERIN). Vor der Injektion wurden die Augen mit 3 %igem CORNECAIN (HOECHST) anaesthesiert. 30, 60, 90, 120, 150, 180 und 240 Minuten nach der REVERIN-Injektion wurde bei je einem der Tiere aus beiden Vorderkammern durch Punktion mit einer Tuberculin-Spritze und feinsten Kanüle eine Menge von 0.2 - 0,3 ml Kammerwasser entnommen. Gleichfalls wurde zu den angegebenen Zeitpunkten aus der Ohrvene des betreffenden Tieres Blut entnommen. Das entnommene Blut wurde zentrifugiert und das gewonnene Serum so wie das Kammerwasser in sterilen Glasrührchen bzw. Ampullen eingepackt. Das Päckchen wurde in das Hygienische Institut der Universität Würzburg geschickt, wo am folgenden Tag die Bestimmung der REVERIN-Konzentration der einzelnen Proben (ein Zylindertest mit B. Cereus) von Herrn Prof. Dr. Th. DIMMLING vorgenommen wurde.
Diese Versuche wurden 8 mal in wöchentlichen Abständen wiederholt in jeweils verschobener Reihenfolge der Abnahmezeitpunkte. Auf diese Weise

wurde von jedem Kaninchen von jedem Zeitpunkt je ein REVERIN-Wert aus Blut und Kammerwasser gewonnen. Die Ergebnisse der REVERIN-Bestimmungen in Blut und Kammerwasser sind in den folgenden Tabellen 3 bis 5 und in den Abbildungen 2 bis 4 zusammengestellt.

TABELLE 3: Die REVERIN-Konzentration im Kammerwasser (γ/ml) der gesunden Augen nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN

Zeitpunkt der Blut-Abnahme nach Injektion in Minuten	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'
Konzentration in γ/ml	0,82	1,95	1,62	3,20	1,48	0,22	3,00 2,62
	0,70	0,86	1,98	1,23	0,86	0,56	1,42 2,82
	1,23	5,56	1,16	1,29	0,80	2,09 1,15	0,54
	1,56	5,02	2,72	1,27	1,54	0,89 0,95	1,74
	0,30	1,61	0,78	2,32	1,39 0,77	0,53	0,42
	0,37	1,17	1,84	0,99	0,76 1,09	4,26	0,76
	1,51	0,22	3,24	1,57 0,87	1,76	0,84	2,05
	0,24	0,29	1,79	0,35 1,18	0,76	1,43	3,40
	1,27	0,85	0,76 1,46	2,05	2,58	1,90	1,65
	0,82	0,56	0,88 4,02	1,10	1,57	0,41	0,28
	0,39	0,65 1,65	0,46	0,85	0,54	0,64	0,86
	0,36	0,86 3,61	1,28	1,62	1,01	3,30	0,57
	0,90 1,73	0,24	0,75	0,94	0,93	1,18	4,98
	0,27 0,23	0,67	0,40	0,78	0,86	1,53	1,13
Zahl der Beobachtung	16	16	16	16	16	16	16
Mittelwert	0,79	1,61	1,57	1,35	1,17	1,37	1,77
Streuung	±0,52	±1,67	±1,02	±0,69	±0,52	±1,09	±1,31

TABELLE 4: Die REVERIN-Konzentration (γ/ml) im Blut nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN

Zeitpunkt der K.W.-Abnahme nach Injektion in Minuten	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'
Konzentration in γ/ml	10,86	2,36	2,72	2,71	1,79	1,40	1,72 1,49
	6,64	6,37	2,47	1,60	2,54	2,42 2,39	1,30 1,96
	3,94	3,75	2,67	1,18	1,60 2,47	2,12	1,13
	5,27	3,49	3,02	2,68 2,43	1,84	1,53	1,31
	5,21	3,24	1,22 3,20	2,43	1,66	1,20	1,32
	5,72	3,80 3,45	3,14	3,12	2,53	1,70	1,72
	2,99 3,71	2,50	2,29	1,91	0,39	1,83	0,69
Zahl der Beobachtung	8	8	8	8	8	8	8
Mittelwert	5,54	3,62	2,59	2,13	1,85	1,82	1,52
Streuung	±2,45	±1,23	±0,64	±0,54	±0,71	±0,45	±0,47

TABELLE 5: Quotienten aus Kammerwasserkonzentrationen (Mittelwert je rechtes und linkes Auge) und Serumkonzentrationen bei Kaninchen nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN

Zeitpunkt nach der subconjunctivalen Injektion	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'
Quotient	0,07	0,60	0,66	0,82	0,65	0,28	1,28
	0,20	0,82	0,87	0,80	0,45	0,53	0,69
	0,09	0,37	0,49	0,98	0,49	1,13	0,52
	0,17	0,08	0,83	0,31	0,41	0,84	1,19
	0,19	0,20	0,81	0,65	1,25	0,97	0,73
	0,07	0,32	0,24	0,58	0,30	1,16	0,67
	0,20	0,18	0,23	0,37	0,28	0,73	5,14
Mittelwert	0,14	0,36	0,59	0,64	0,55	0,80	1,54

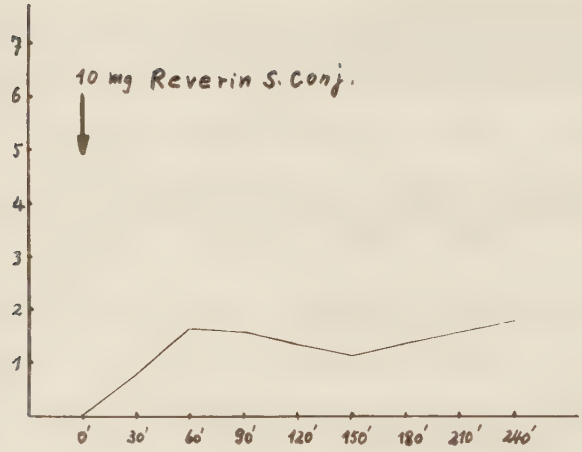


ABBILDUNG 2

REVERIN-Konzentration im Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN (Mittelwerte von je 16 Bestimmungen)
Abscisse: Zeitpunkt der Kammerwasserentnahme in Min. nach d.Inj.
Ordinate: REVERIN-Konzentration (γ/ml)

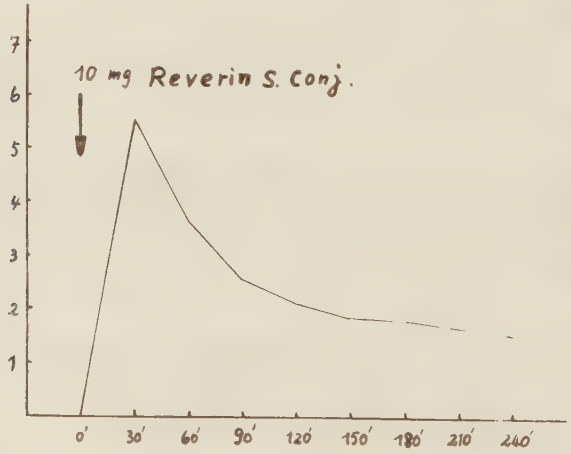


ABBILDUNG 3

REVERIN-Konzentration im Serum nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN (Mittelwerte von je 8-9 Bestimmungen).
Abscisse: Zeitpunkt der Blutentnahme in Minuten nach der Injektion.
Ordinate: REVERIN-Konzentration (γ/ml).

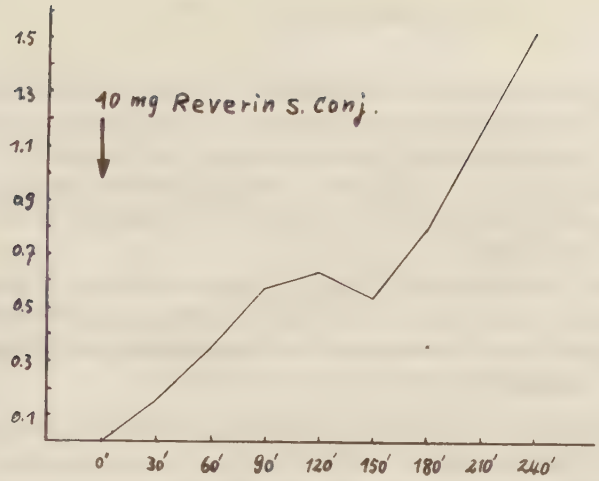


ABBILDUNG 4

Quotient = Kammerwasser-/Serumkonzentration nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN (Mittelwerte von je 8-9 Bestimmungen).
Abscisse: Zeitpunkt der Kammerwasser- sowie Blutentnahme in Minuten nach der Injektion.
Ordinate: Grösse des Quotienten.

3) Ergebnis

Nach subconjunctivaler Injektion von 10 mg REVERIN steigt die Konzentration des Kammerwassers in gesunden Kaninchenaugen allmählich während der 1. Stunde auf durchschnittlich 1,6 γ/ml an. Dieser Wert bleibt über der therapeutisch wirksamen Konzentration (1 γ/ml) DIMMLING, GERLACH und SIMON 1959) über 3 Stunden erhalten. Die Streuung der Werte ist allerdings beträchtlich.
Bemerkenswerterweise wurden durch diese Art der Applikation nicht nur beachtliche Serumwerte erreicht, sondern die Konzentration im Kammerwasser war sogar höher als nach i.v. Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht REVERIN (KÜCHLE 1960, KITSCHEN 1961). Auf diese Weise konnte also ein Verteilungsquotient Kammerwasser-/Serumkonzentration erreicht werden, der auch schon beim gesunden Kaninchenauge beträchtlich über dem entsprechenden Wert nach i.v. Injektion liegt.
Da, wie oben schon beschrieben wurde, auch die lokale Verträglichkeit von REVERIN nach subconjunctivaler Injektion sehr gut ist, kann diese Applikationsweise als eine Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten bei intraokularen Infektionen gelten.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1) Die lokale Verträglichkeit von REVERIN (Farbwerke HOECHST) am Auge wurde geprüft und von den verschiedenen Applikationsweisen - subconjunctival, Vorderkammerspülung, intracorneal und intravitreal - wurde die subconjunctivale am geeignetsten gefunden. Hierbei entsteht nur eine ganz geringe Reizung der Conjunctiven, die flüchtig ist und wieder folgenlos verschwindet.
   Die anderen Applikationsweisen riefen wesentlich stärkere Reizerscheinungen hervor, so dass ihre Anwendung nur bedingt empfohlen werden kann, ja sogar wegen der Gefahr der Netzhautablösung und Glaskörpertrübung die intravitreale Injektion zu verwerfen ist.

2) Nach subconjunctivaler Injektion von REVERIN wurde eine Konzentration im Kammerwasser gefunden, die über den von der i.v. Injektion bekannten Werten liegt und die therapeutische Konzentration während 4 Stunden überschreitet.

3) Deshalb wird zur Anwendung der subconjunctivalen Injektion von REVERIN bei intraokularen Infektionen geraten.

V. LITERATUR

ALBRECHT, K.F.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen intravenös injizierbaren Breitspektrumantibioticum REVERIN, Der Chirurg 29, 445-448 (1958)

DIMMLING, Th., H.HÜNER, W.LUTZEYER u. G.SIMON: Experimentelle und klinische Untersuchungen mit REVERIN, Münch. Med. Wschr. 100, 676-684 (1958)

DIMMLING, Th., I.GERLOCH u. G.SIMON: Die Tetracyclinkonzentration im Liquor unter besonderer Berücksichtigung von REVERIN, Dt. Med. Wschr. 84, 1689-1693 (1959)

FUSSGÄNGER, R.: Vergleichende mikrobiologische Untersuchungen von REVERIN mit Tetracyclin-hydrochlorid, Münch. Med. Wschr. 100, 665-668 (1958)

HERGOTT, J. u. L.THER: Zur Pharmakologie des REVERINs, Münch. Med. Wschr. 100, 663-665 (1958)

HOECHST, Farbwerke: Recipe REVERIN, Hersteller Farbwerke HOECHST, Med. Klin. 53, 1529 (1958)

KITSCHEN: Untersuchungen über den Eintritt des antibiotikums REVERIN in das Auge, Diss. München 1961

KNOTHE, H. u. I. MAHLER: Untersuchungen in vitro und in vivo über die Bedeutung hoher Tetracyclin-Blutspiegel, Dt. Med. Wschr. 84, 1694-1727 (1959)

KÜCHLE, H.J. u. Th.DIMMLING: Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Tetracyclinderivat REVERIN in der Ophthalmologie, Ophthalmologica (Basel), 1961

SCHÜTTEMEYER, W. u. K.REIFF: Klinische Beobachtungen mit REVERIN, Dt. Med. J. 10, 90-91 (1959)

SIEDEL, W., A. SÖDER u. F. LINDNER:
Die Aminomethylierung der Tetracycline. Zur Chemie des REVERINs, Münch. Med. Wschr. 100, 661-663 (1958)

STRAUCH, D. u. E. KOCH: Die REVERIN-Konzentration im Blut und Urin nach einmaliger i.v. Injektion, Münch. Med. Wschr. 100, 668-670 (1958)

VÖGTLIN, I. u. R. FLURY: Klinische Erfahrungen mit intraarteriell verabreichtem REVERIN, Praxis 49, Nr. 2, 33-35 (1960)

WALTER, A. M. u. W. HALLERMANN:
Übersicht über Augeninfektionen, in:
L. HEILMEYER u. A. M. WALTER: Antibiotica-Fibel, Stuttgart 1954

WEGMANN, T. u. F. BELSER:
Klinische Erfahrungen mit einem i.v. Tetracyclin (=REVERIN), Schweiz. Med. Wschr. 89, 962-965 (1959)

LEBENSLAUF

Ich, Yueh Chwen Tsai, wurde am 6. 3.1933 als Tochter des Kaufmannes Kian Bun Tsai und dessen Ehefrau Sho Chien Tsai, geborene Sho Chien Go in Macao geboren.

Von 1939 bis 1949 habe ich verschiedene Volksschulen, Oberrealschulen in Schanghai/China besucht. 1949 habe ich mit meiner Familie nach Hongkong angesiedelt, dort besuchte ich die Tag-Ming Oberrealschule, bis ich mein Reifezeugnis bekam. Von 1951 bis 1955 habe ich in Ling Nan Universität mein medizinisches Studium begonnen. 1957 kam ich nach Deutschland, um mein Studium fortzusetzen.

Seit dieser Zeit studiere ich an der Münchener Universität und bestand am 21.7.1962 das Staatsexamen.